

細胞性免疫

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	山内,一也
発行元	日本獣医師会
巻/号	35巻6号
掲載ページ	p. 325-329
発行年月	1982年6月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



細胞性免疫

基礎的概念と臨床における意義

山内 一也*

かつては抗体が免疫の同義語であったように抗体の重要性がとくにとりあげられてきたが、現在では抗体による液性免疫とならんで、細胞性免疫が重要視されるようになった。

細胞性免疫の問題はリンパ球間の相互作用といった基礎生物学的な側面から発病機構や防御機構といった臨床につながる側面まで非常に広範囲にわたっている。

本稿では前半で細胞性免疫の概念を正確に理解していただくために、その歴史的背景を説明し、後半で臨床に関係した側面について述べることにした。

1. 細胞性免疫の概念

細胞性免疫の最初の観察は 1798 年における JENNER の種痘の際にさかのぼることができる。すなわち、牛痘ウイルスによる種痘を受けた人に再度、牛痘ウイルスまたは天然痘の材料を接種してみたところ、24 ないし 48 時間後に発赤腫脹がみられたと記載されているが、これは現在でも再種痘の際のアレルギー反応としてよく知られている現象であり、後で述べるところの遅延型過敏反応に相当するものである。

1891 年には KOCH が結核菌を接種したモルモットに再び結核菌の生菌を皮内接種した際に、48 時間後に発赤腫脹が生じ、つづいて潰瘍となり、組織の壊死、脱落に到ることを観察している。これがいわゆる Koch 現象であり、遅延型過敏反応が組織の破壊をひき起こすいっぽうで感染組織の脱落により感染の拡がりを阻止すること、すなわち組織傷害と感染防御の 2 つの側面を有することを示した最初の所見とみなせる。

細胞性免疫という用語が生まれたのは 1942 年に CHASE と LANDSTEINER がツベルクリン反応陽性のモルモットのリンパ球をツベルクリン陰性のモルモットに投与した実験からである。この実験でリンパ球の投与によりツベルクリン陽性になるが、血清を投与したのではツベルクリンの陽転が起こらないことを見出し、このように血清抗体では受身移入ができず免疫リンパ球で受身移入が成立する免疫を細胞性免疫と呼ぶようになったのである。

今日の細胞性免疫の概念が確立されたのは 1956 年に

GLICK がファブリシウス嚢摘出を行ったニワトリで抗体の産生が抑制されること、つづいて 1961 年に MILLER が出生直後に胸腺摘出を行ったマウスで抗体産生は損われずに遅延型過敏反応や移植片拒絶反応などいくつかの免疫反応が抑制されることを見出したのがきっかけとなった。これらの 2 つの発見により、ファブリシウス嚢^{注 1)}が液性免疫の中核、胸腺が細胞性免疫の中核としての役割を果たしていることが明らかにされたわけである。その結果、液性免疫はファブリシウス嚢の影響の下に分化するリンパ球 (B リンパ球; 元来は Bursa 由来を示していたが、今日では Bone marrow 由来の意味も含まれている) の産生する抗体により媒介され、細胞性免疫は胸腺の影響下で分化するリンパ球 (T リンパ球; Thymus 由来の意) により媒介されるものという概念が確立された。したがって、細胞性免疫は厳密には胸腺依存の T リンパ球により媒介される免疫ということになる。最近では拡大解釈して、抗体の関与なしにリンパ球またはマクロファージなど、リンパ系細胞により媒介されるものという受けとり方もなされている。

2. 細胞性免疫の表現型

細胞性免疫には 2 つの異なる表現型があり、別々の種類の T リンパ球により媒介される。その 1 つは遅延型過敏反応 (delayed type hypersensitivity; DTH) であり、ほかは細胞溶解 (細胞傷害) 反応 [cytolytic (cytotoxic) reaction] である。前者は遅延型 T リンパ球 (delayed T lymphocyte; T_D) により、後者は細胞傷害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte; T_C または CTL) が免疫反応の担い手となる。

骨髄中の幹細胞から T、B 両リンパ球が免疫中枢の影響下で分化し、さらに T リンパ球の 2 つの亜集団が抗原刺激で分裂増殖して遅延型過敏反応または細胞傷害反応をひき起こす過程を図 1 に模式的に示した。この図をもとに両反応の機構を以下に説明する。

遅延型過敏反応 : ツベルクリン皮内反応がもっとも典型的なものである。 T_D は直接皮内反応をひき起こすの

注 1) 哺乳類ではファブリシウス嚢担当器官と呼ばれ、骨髄、扁桃、虫垂などいくつかのリンパ組織がこの役割を果たしていると考えられる。

* 東京大学医学研究所・実験動物研究施設 (東京都港区白金台 4-6-1)

細胞性免疫

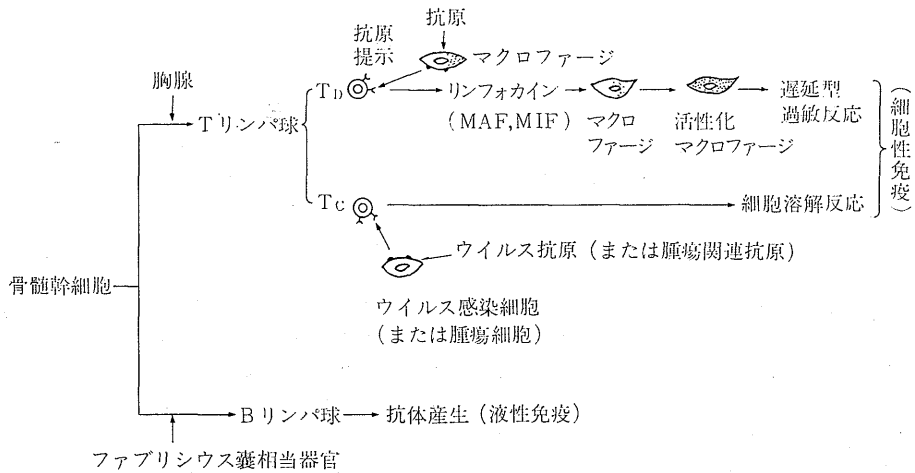


図1 遅延型過敏反応または細胞傷害反応をひき起こす過程

ではなく、まず T_D に抗原が反応して、 T_D が液性因子 (リンフォカイン) を放出する (T リンパ球の放出する液性因子には多種のものがあ、リンフォカインと総称される)。

T_D の産生するリンフォカインの中、少なくとも2種類のもの [マクロファージ遊走阻止因子 (macrophage migration inhibitory factor; MIF) とマクロファージ活性化因子 (macrophage activating factor; MAF) が遅延型過敏反応に関与すると考えられている。MAF はマクロファージに作用して、マクロファージのライソゾーム酵素の活性を高め、酵素分泌の亢進状態をひき起こす。このようなマクロファージは活性化マクロファージと呼ばれる。

活性化マクロファージが放出する酵素により周辺の細胞は非特異的に破壊され、炎症反応がひき起こされる。いっぽう、MIF はマクロファージの遊走を阻止する。その結果、抗原と接触して MIF を放出している T_D の周辺に活性化マクロファージがひきとどめられることになる。このようにして、抗原の周辺で炎症反応が起こったのが遅延型皮内反応である。

T_D と抗原との接触によるリンフォカインの産生と放出がまず起こり、それにつづいてマクロファージの活性化というように少なくとも2段階の反応が必要なために遅延型の名の示すように抗原接種後 24 時間以上たつて反応が検出されるわけである。

T_D の産生の機構としては、抗原が直接 T_D と反応するのではなく、抗原がまずマクロファージに食され分解処理されてマクロファージ表面に出現したところで初めて、 T_D に異物と認識されて T_D の増殖が起こるものと考えられている。このようなマクロファージによる抗原情報の T リンパ球への受け渡しを抗原提示 (antigen presentation) と呼ぶ。

したがって、遅延型過敏反応ではマクロファージは最初に抗原提示、つぎに活性化マクロファージとしての炎症反応の惹起という2相性の機能を果たす。

細胞溶解反応: T_C は生体内で異物抗原を表面に保有する細胞の刺激により産生される。この T_C は刺激に用いられたのと同じ抗原を表面にもつ細胞を標的として直接に作用して細胞溶解をひき起こす。そこで標的細胞破壊反応とも呼ばれる。

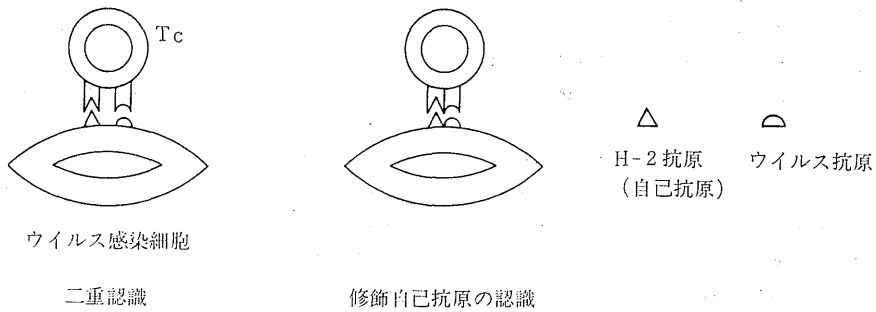
ウイルス感染細胞の破壊、皮膚移植の拒絶反応などは主として T_C によるものである。

T_C による抗原認識は T_D のようなマクロファージによる抗原提示を必要としない。かつては T_C は細胞表面の異物抗原を直接認識すると考えられていた。しかし、近交系マウスをリンパ球性脈絡髄膜炎 (LCM) ウイルスで免疫した場合の実験がきっかけとなって、 T_C は異物であるウイルス抗原を直接認識するのではなく、マウスの主要組織適合抗原である H-2 抗原とウイルス抗原の両者を同時に認識しているか、またはウイルス抗原で修飾された H-2 抗原を認識しているものと考えられるようになった。すなわち図2に示したようにウイルス抗原と自己抗原の二重認識または修飾された自己抗原の認識という考え方である。ヒトや家畜、ペットなどでも同様の機構が推測されているが、雑種動物であるため、研究に技術的制約があり、はっきりした証明はまだできていない。

3. 細胞性免疫の生体における役割

細胞性免疫は以下に列記したような生体反応で主な役割を受け持っている。

- ①遅延型皮内反応
- ②感染症に対する抵抗力
 - a. ウイルス感染
 - b. 細菌感染 (細胞内寄生菌)



(Tcは自己抗原とウイルス抗原 に対するレセプター 2 組を持つ) (Tcは修飾自己抗原に対する 1 組のレセプターを持つ)

図 2 細胞傷害性Tリンパ球 (T_C) の抗原認識機構

- c. 真菌感染
- d. 原虫感染
- e. 寄生虫感染

- ③腫瘍に対する抵抗力
- ④同種移植片拒絶反応
- ⑤対宿主移植片 (GVH) 反応
- ⑥薬物アレルギー
- ⑦自己免疫病

一般に免疫反応は両刃の剣といわれ、生体にとって有利に働くいっぽうで不利に働く場合もある。上に列記した細胞性免疫の役割の多くは感染防御機構とか異物の排除機構といった形で生体にとって有利に働く。しかし、同種移植片の拒絶反応、GVH 反応、薬物アレルギー、自己免疫病などでは細胞性免疫が病気の原因となっており、また、ウイルス感染でもウイルス脳炎のあるものは細胞性免疫による免疫病変が原因とされている。したがってこれらの場合には細胞性免疫は生体にとって不利に働くことになる。前述の Koch 現象は免疫反応の両側面を如実に示したものである。

紙数に制約があるため、ここでは代表例のいくつかについて、防御機構の面についてのみ説明することにする。

細菌感染における役割：細菌感染症のうち結核、チフス症、リステリア症、ブルセラ症などいわゆる細胞内寄生細菌感染症では不活化死菌で動物を免疫した場合、強毒菌の攻撃に対する感染防御はほとんど成立しない。不活化死菌で免疫された動物には抗体が産生されるが、その抗体を正常の動物に受身移入を行っても免疫は伝達できないので、抗体は感染防御の主役ではないと考えられる。弱毒生菌で免疫すると強い感染防御免疫が成立する。弱毒生菌で免疫した動物のマクロファージは試験管内で強毒菌に加えると菌を食し菌の増殖を抑制する。このようなマクロファージは T_D の産生した MAF で活性

化されているものと解釈されている。このような事実から弱毒生菌免疫での感染防御は細胞性免疫によるものとみなされている。

活性化マクロファージを主役とする細胞性免疫の関与は真菌 (ヒストプラズマ, コクシジオイデス), 原虫 (トキソプラズマ) などでも明らかにされつつある。

ウイルス感染における役割：ウイルス感染における細胞性免疫の重要性は先天性免疫異常のあるヒトでのウイルス感染の臨床経過の観察から認識されるようになった

表 1 免疫不全症におけるウイルス感染の臨床経過

免疫不全症	胸腺	細胞性免疫	抗体産生	増悪するウイルス感染症
先天性伴性無ガンマグロブリン血症 (Bruton型)	正常	正常	欠損	麻痺性ポリオ
胸腺發育不全症 (Di George 症候群)	欠損	欠損	部分的欠損	麻疹, ヘルペス, 種痘

た。表 1 に示したように麻疹、ヘルペス、種痘などでは胸腺の機能に欠陥のあるヒトで症状の悪化する例が多くみられ、逆に麻痺性ポリオでは抗体産生に欠陥のあるヒトで重症になる傾向が見出された。このような観察結果から麻疹やヘルペス感染症では胸腺依存の免疫、すなわち細胞性免疫が、ポリオでは液性免疫が、それぞれ重要な回復機構として働くことが推測された。これは「自然の実験」とみなされている。

いっぽう、実際に実験動物に種々の免疫抑制処置を施して免疫不全状態を人為的に作り出した上で、ウイルスを接種して臨床経過を調べる実験も行われている。その結果、ボックス、ヘルペス、LCM などのウイルス感染で胸腺摘出により臨床経過が増悪することが見出され、

これらのウイルス感染では細胞性免疫の方が液性免疫よりも重要であることが明らかにされた。

ウイルス感染での細胞性免疫の役割はウイルス感染細胞の破壊である。上に述べたヘルペスや麻疹ウイルスの感染では遊離状態のウイルスはわずかであって、大部分のウイルスは細胞に感染し増殖しつづける。抗体は遊離状態のウイルス粒子に直接働いてウイルスを中和して生体からウイルスを排除するのに役立つが、細胞内には抗体は侵入できないため細胞内のウイルスには働くことができない。そこで細胞性免疫によるウイルス感染細胞の破壊がウイルスの排除を行うための重要な機構になる。破壊された細胞から放出されたウイルス粒子は抗体で中和されるようになる。すなわち、細胞性免疫と液性免疫の共同作用で生体からのウイルスの排除が効果的に行われるわけである。

細胞性免疫によるウイルス感染細胞の破壊は遅延型過敏反応と細胞溶解反応の両者で行われる。しかし、実際に個々のウイルス感染でこれらの2つの機構がどのような割合で働いているかはまだほとんど判っていない。

一般に抗体による抗原認識は特異性が高いのに対して細胞性免疫では特異性の幅が広い傾向がみられる。例えばA型インフルエンザウイルス感染ではいくつかの血清型のウイルスが血清抗体により区別できるが、生ワクチンで免疫したり、インフルエンザに感染した場合には、異なる血清型のインフルエンザウイルスに対する免疫の成立がみられることがある。これはウイルス感染で成立した細胞性免疫が広い特異性をもつためと解釈されている。また、ジステンパーの移行抗体が存在している子犬に麻疹ワクチンを接種してジステンパーを予防する方式が米国で行われているが、これは麻疹ウイルスに対する細胞性免疫がイヌジステンパーウイルスに対しても効果を示すことによると考えられている。

腫瘍免疫における役割: 正常細胞が腫瘍化すると細胞表面に腫瘍細胞に特有の新しい抗原が出現する。これには個々のタイプの腫瘍に特有の抗原(腫瘍特異抗原)のほか胎児期に存在して出生後消失する、いわゆる胎児性抗原(α フェトプロテイン、癌胎児性抗原など)も含まれる。

このような腫瘍関連抗原は宿主の免疫系にとって異物であるため、さまざまな免疫反応がひき起こされ、それにより腫瘍の排除が行われる。担癌動物のTリンパ球が試験管内で腫瘍細胞を溶解する実験的事実や担癌動物のリンパ球が腫瘍細胞の刺激でリンフォカイン(MIF)を産生する事実から細胞性免疫が腫瘍免疫で重要とみなされている。ウイルス感染の項で述べたように人為的に免疫不全状態を作った動物での発癌実験でも胸腺の機能が欠損している場合には腫瘍が進行性になりやすい。この所見も細胞性免疫が腫瘍細胞の排除に役立つことを示し

ている。

4. 細胞性免疫の検出法

皮内反応: ツベルクリン反応がもっとも代表的なものである。抗原を皮内に接種することにより T_D がリンフォカインを産生し、その結果マクロファージを初めとする種々のリンパ系細胞が局所に集まって発赤腫脹が生じる。この反応は24~72時間に極期になることから遅延型皮内反応と呼ばれる。これに対して抗原接種後6時間以内に起こるものがあるが、これは即時型反応であって抗体により媒介される。

遅延型皮内反応は技術的に容易なので、表2に示したような臨床検査でよく用いられている。

表2 遅延型皮内反応による臨床診断

病 気	病原体	抗 原
結 核	細 菌	ツベルクリン
癩?	〃	レプロミン
ブルセラ感染症	〃	ブルセリン
オーム病	クラミジア	熱不活化菌体
そけいリンパ肉芽腫	〃	感染漿尿膜抽出液
おたふくかぜ(ムンプス)	ウイルス	不活化ウイルス
コクシジオイデス症	真 菌	濃縮培養液
ヒストプラズマ症	〃	〃
プラストミセス症	〃	〃
リーシュマニア症	原 虫	培養虫体抽出液
トキソプラズマ症	〃	トキソプラスミン
包 虫 症	寄 生 虫	シスト内液
接触性皮膚炎	化学物質	パッチテスト

マクロファージ遊走阻止試験: 皮内反応が生体での細胞性免疫の最終結果を指標とするのに対して、マクロファージ遊走阻止試験は T_D によるリンフォカインの産生の程度を調べる試験法である。主としてマウスなどの実験動物で行われている。方法の要は以下のとおりである。まず腹腔内に流動パラフィンやペプトンなどの刺激剤を注入し、数日後に腹腔内に滲出してくる細胞(大部分はマクロファージで、その他に少数のリンパ球が含まれる)を集め、毛細管につめる。この毛細管を小さいシャーレに入れ、検査対象である抗原を含む培養液を加えて培養する。免疫の成立していない動物の腹腔滲出細胞は抗原の有無にかかわらず毛細管から遊走して一定の面積に拡がるが、細胞性免疫が成立している動物の腹腔滲出細胞は遊走が抑制される。これは腹腔滲出細胞中に存在する T_D が抗原の刺激でMIFを産生し、これによりマクロファージの遊走が阻止されるためである。

ヒトのように腹腔滲出細胞が採取できない場合には末梢血液中の白血球を用いる。この場合には白血球遊走阻止試験と呼ばれることもある。

細胞傷害試験: ウイルス感染免疫と腫瘍免疫の場合にしばしば用いられる。上述の2つの方法が T_D の検出法

であるのに対して、これは T_C の検出法である。

ウイルス感染細胞または腫瘍細胞を ^{51}Cr のようなアイソトープで標識したのち、マイクロテストプレート中で培養する。この際、リンパ球を加えて、8~24 時間培養した後、培養液中へのアイソトープの放出の程度からリンパ球による細胞傷害の程度を推定する。

ウイルス感染では感染後 1~2 週間この反応が陽性となり、以後消失するのが普通である。しかし、テストするリンパ球に抗原を加えて試験管内で 1 週間前後培養すると、少数含まれている T_C の記憶細胞が抗原刺激により増殖する結果、細胞傷害活性が検出されるようになる。これは試験管内における T_C の 2 次産生と呼ばれている。

この方法で問題になるのは、リンパ球を提供した動物と同じ主要組織適合抗原をもった標的細胞が必要である点である。マウスのように近交系が利用できる場合には別々の個体からそれぞれリンパ球と標的細胞をとってきても主要組織適合抗原が同じなので問題はないが、ヒトのような雑種動物では、自己の細胞を標的に用いなければならぬ。ウイルス感染免疫の測定では、テストされるヒトの末梢白血球にフィトヘマグルチニンのようなマイトージェンを加えることにより産生されたリンパ芽球注 2) や、皮膚の生検材料の培養にウイルスを感染させて、自己細胞から成る標的ウイルス感染細胞を作製している。したがって、研究面では重要な手段ではあっても、臨床面での実用性はいまだ少ない。

リンパ球の幼若化試験：リンパ球にフィトヘマグルチニンやコンカナバリン A などのマイトージェンを加えると、Tリンパ球の分裂がひき起こされる。この際、 ^3H チミジンを培養液に加えておくと、リンパ球の DNA 合成の増加に伴ってリンパ球へのアイソトープのとりこみが増加する。形態的には小リンパ球がリンパ芽球に変わ

注 2) 多くのウイルスは小リンパ球には感染しないが、リンパ芽球には感染増殖するので、マイトージェンでリンパ芽球にしてからウイルスを接種する方法が用いられるわけである。

るのがみられる。マイトージェンの代わりに特定の抗原を加えた場合には、リンパ球分画の中に存在する免疫 Tリンパ球が抗原刺激で分裂増殖して、アイソトープのとりこみが増加する。このように、抗原添加によるアイソトープのとりこみの増加を指標として細胞性免疫の程度を推定することができる。

マイトージェンの刺激で増殖する Tリンパ球は免疫の有無に関係なくほとんどすべての Tリンパ球である。それゆえ、全般的な細胞性免疫能の推定に利用されることが多い。これに対して、抗原刺激に反応するのは少数の免疫 Tリンパ球であるため、マイトージェン刺激の場合のようにはっきりした成績はなかなか得にくい。

しかし、末梢血液を材料として検査できるので、感度と特異性を高めることにより将来、臨床検査への応用が期待できる方法の 1 つである。

参 考 書

数多くの単行本・総説がある。初心者向けの代表的なものを以下に列記しておく。

- 1) 菊池浩吉：がん細胞と免疫細胞，岩波書店，東京 (1978)。
- 2) 山内一也：ウイルス感染と免疫，中外医学社，東京 (1979)。
- 3) 矢田純一編：臨床家のための免疫学，中外医学社，東京 (1979)。
- 4) 狩野恭一：医学免疫学，東大出版会，東京 (1979)。
- 5) 伊沢久夫，ほか編：獣医領域における免疫学，近代出版，東京 (1981)。
- 6) ROITT, I. M.: *Essential Immunology*, 3rd ed., Blackwell Sci. Publ., London (1977)。
- 7) WEISSMAN, I. L., et al.: *Essential Concepts in Immunology*, Benjamin/Cummings Publ. Co., Menlo Park (1978)。
- 8) BELLANTI, J. A.: *Immunology*, II, 医学書院，東京 (1978)。
- 9) EISEN, H. N.: *Immunology*, 2nd ed., Harper & Row Publ. Inc., Hagerstown (1980)。